CLINICAL STUDIES

LABORATOIRES **ARDEVAL**

ETUDE DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE DE LA SIPF PASSIFLORE/AUBEPINE/MELISSE VERSUS LORAZEPAM DANS LE TRAITEMENT DE L'ANXIETE

Rapport d'étude n° ARD-89-FR-300

Dr LEMOINE
Unité de Psychiatrie Biologique
Hôpital du Vinatier
LYON - BRON

Direction générale et commerciale : tél. 46 58 48 07
29, rue M. Cachin 94204 IVRY-sur-SEINE Cedex.
Service Clients : tél 46 70 73 64 - télex 263890 F - téléfax 46 58 77 82

Production : Usine de Palluat - 07110 LARGENTIERE
Tél. 75 39 17 27 - télex 346 494 F - téléfax 75 39 22 69

Siège social : 29, rue M. Cachin 94204 IVRY-sur-SEINE Cedex S.A. à Directoire et Conseil de Surveillance au Capital de 6 000 000 F RCS CRETEIL B 332 678 069 code APE 190

1. INTRODUCTION

1.1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de démontrer l'efficacité de l'association Passiflore/Aubépine/Mélisse, sédatif reconnu depuis de nombreuses années, comparée à une substance allopathique de référence, le lorazépam (TEMESTA®) dans le traitement de l'anxiété.

Il existe actuellement sur le marché deux préparations commercialisées par le laboratoire ARDEVAL et qui utilisent les composantes principales testées dans cette étude :

- QUIETIVAL® qui comporte de la mélisse, du passiflore et de la valériane,
- SERENIVAL® qui contient de l'aubépine, du passiflore et de la valériane.

L'objectif secondaire consiste à juger de la tolérance respective des deux médications.

2. MATERIEL ET METHODE

2.1. Méthodologie

S'agissant d'une étude préliminaire, un double aveugle n'a pas été envisagé de prime abord.

Il s'agit donc d'une étude contrôlée, randomisée; le médecin décide d'inclure un patient, lui attribue chronologiquement un numéro de traitement et ne sait qu'à ce moment quel est effectivement le type de traitement du malade.

2.2. Nombre de malades

65 malades sont inclus par 10 centres d'investigation (psychiatres du secteur privé).

- C1 Dr BIMES (Sennac)
- C2 Dr MAZUE (Monluçon)

- C3 Dr BEZAURY (St Lizier)
- C4 Dr GOT (Billiers)
- C5 Dr SCHMIT (Metz)
- C6 Dr LEMOINE (Lyon) coordinateur et Dr JOLY (Lyon)
- C7 Dr CAMPA (Claix)
- C8 Dr MONTIGNY (Annecy)
- C9 Dr BINET (Annecy)
- C10 Dr GUILLOTE (Rennes)

2.3. Sélection des patients

2.3.1. Critères d'inclusion

Des patients de chaque sexe ont été inclus (18 ans < âge < 65 ans) ; il s'agit de patients venant consulter pour un syndrome anxieux généralisé selon la classification du DSM III ou pour des syndromes anxio-dépressifs ne necessitant pas l'adjonction d'un antidépresseur.

2.3.2. Critères d'exclusion

N'ont pas été inclus les patients présentant une myasthénie, une allergie connue aux benzodiazépines ou ceux porteurs d'une atteinte somatique grave (insuffisance cardiaque, rénale, hépatique ou respiratoire), ainsi que les patients atteints de forme grave d'anxiété, type attaque de panique ou d'un syndrome dépressif grave.

D'autre part, les patients ont été prévenus d'un éventuel risque de somnolence diurne (en particulier pour les conducteurs de machines). La consommation d'alcool leur a été interdite pendant toute la durée du traitement.

2.3.3. Traitements associés

Les produits à l'étude ont été administrés en monothérapie stricte et en particulier aucun médicament agissant sur le système nerveux central n'a été autorisé pendant la durée de l'étude.

2.4. Règles éthiques

Comme il est de règle, chaque patient a été informé du but et des modalités de l'étude avant son inclusion et y a consenti par écrit.

2.5. Modalités thérapeutiques

2.5.1. Présentation, posologie et durée du traitement

Les traitements étudiés sont :

- L'association de S.I.P.F. Passiflore/Aubépine/Mélisse est préparée en mélange à parties égales ; la posologie est de 2 cuillères-mesure matin, midi et soir pour une durée totale de 3 semaines.
  Le produit se présente en un grand flacon de 300 ml et un petit de 125 ml destiné à faciliter la prise de midi si elle se fait en ambulatoire ; leur contenu est strictement identique.

- Du lorazépam 1 mg (TEMESTA®) en flacon de 50 bâtonnets ; la posologie quotidienne est de 1/2 bâtonnet le matin, 1/2 bâtonnet le midi et 1 bâtonnet le soir pendant 3 semaines.

2.5.2. Schéma thérapeutique

Dès leur entrée dans l'étude après le bilan initial (J0), les malades reçoivent l'une des deux thérapeutiques qu'ils doivent prendre sans interruption pendant 3 semaines.
Les autres traitements à visée anxiolytique ont été arrêtés et aucun autre que celui de l'étude ne doit être administré pendant la durée de celle-ci.
Les traitements associés, pris pour d'autres raisons, ont été soigneusement notés à J0 et poursuivis, si nécessaires, pendant toute la durée de l'étude.

2.6. Critères d'évaluation

Des contrôles ont lieu à J0, J7, J14 et J21.

Ils ont porté sur :

- un examen clinique,
- une échelle d'anxiété d'Hamilton,
- une autoévaluation de ZUNG,
- un questionnaire sur le sommeil,
- un vecteur analogique visuel, explorant l'état du patient par auto-évaluation
- une appréciation clinique globale sur la période,
- une recherche des effets indésirables rapportés par déclaration spontanée du malade ou d'après l'interrogatoire du médecin.

2.7. Méthodologie statistique

L'analyse statistique des données est effectuée à la fin de l'étude et après saisie de toutes les données.

Pour l'ensemble des calculs, le programme STAT de Climed est utilisé.

Les comparaisons des moyennes sont faites à l'aide du test t de Student pour les valeurs normalement distribuées dans la population et par le test non paramétrique de MANN WHITNEY pour les scores.

3. ANALYSE DE LA POPULATION

3.1. Caractères généraux

3.1.1 Nombre et répartition

Le nombre total de patients inclus dans cette étude est de 65, répartis dans les deux groupes de la façon suivante : 32 dans le groupe traité par l'association de S.I.P.F Passiflore/Aubépine/Mélisse et 33 malades dans le groupe traité par le lorazépam.

3.1.2 Age et sexe

Le groupe traité par les S.I.P.F. Passiflore/Aubépine/Mélisse comporte 22 femmes et 10 hommes. La répartition des sexes dans la population traitée par le lorazépam est comparable puisque l'on observe 21 femmes pour 12 hommes.

La moyenne d'âge dans le premier groupe est de 36 ans avec pour extrêmes 17 ans et 59 ans. La moyenne d'âge des patients du groupe traité par le lorazépam est de 38 ans environ avec pour limite inférieure l'âge de 16 ans et limite supérieure celui de 70 ans. La comparaison statistique de ces deux groupes ne montre pas de différence significative pour cet item.

3.1.3. Diagnostic

Les patients inclus dans cette étude avaient consulté pour un syndrome d'anxiété généralisé d'après les critères du DSM III mais ne nécessitant pas une hospitalisation, ou pour des syndromes anxio-dépressifs pour lesquels la prescription d'un antidépresseur n'était pas jugée nécessaire.

Une classification de l'anxiété selon différentes causes possibles montre que 22 patients du groupe S.I.P.F. sur 32 évoquent une réaction anxieuse au stress, cette cause est souvent associée à une insatisfaction ou à une perte affective (22 cas sur 32) et à une anxiété due au changement d'environnement social (15 cas sur 32). Seulement 3 patients évoquent la "maladie des responsables" comme source de stress et on ne compte qu'un cas d'anxiété liée à une perte de l'intégrité corporelle.

Dans le groupe lorazépam, on retrouve aussi cette prédominance des réactions anxieuses au stress (20 cas) ou liées à une insatisfaction ou à une perte affective (23 cas). L'anxiété générée par un changement d'environnement social se retrouve chez 10 patients et associée aux deux premiers types d'anxiété. La "maladie des responsables" n'est évoquée que dans 6 cas. Notons que l'anxiété n'est pas classée pour 4 patients.

Les deux groupes sont parfaitement comparables en ce qui concerne la classification des différents types d'anxiété à J0.

3.1.4. Examen clinique à l'admission

L'examen clinique à l'entrée prenait en compte les symptômes liés à l'anxiété tels que : respiration superficielle, palpitations, oppression thoracique, nervosité, tremblement des extrémités, sueurs, rougeur cutanée, irritabilité et troubles du sommeil. On recherche la présence d'attaques de panique et d'épisodes de syndrome dépressif grave : ces deux derniers critères sont des critères d'exclusion.

L'analyse des réponses faites pour les 9 premiers items montre que les deux groupes de patients sont parfaitement comparables avant administration de tout traitement.

L'existence de signes d'un syndrome dépressif grave était notée pour 3 patients à qui on avait attribué l'association de Passiflore/Aubépine/Mélisse. Les mêmes symptômes ont aussi été retrouvés chez 4 patients inclus dans le groupe lorazépam. 5 patients de chaque groupe ont présenté dans leurs antécédents au moins un épisode de panique. Ces écarts au protocole n'ont pas entraîné l'exclusion de ces patients pour des raisons exposées au chapitre 3.2.

3.1.5. Pathologies associées

Les pathologies associées relevées au jour d'admission sont les suivantes :

Dans le groupe traité par l'association de S.I.P.F. de Passiflore/Aubépine/Mélisse, 14 patients souffrent d'une ou plusieurs maladies concomitantes dont la liste suit :

- N°1 : méningiome opéré
- N°7 : problèmes digestifs et respiratoires
- N°14 : hypotension modérée
- N°9 : hypothyroïdie
- N°21 : hypercorticisme
- N°26 : thyroïdectomie partielle
- N°75 : maladie d'Hashimoto

- N°25 : névrose obsessionnelle
- N°44 : syndrome pyramidal
- N°24 : névrose hystérique - hypercorticisme
- N°41 : antécédents allergiques et maladie rhumatologique
- N°47 : affection digestive
- N°83 : affection rénale
- N°86 : antécédents allergiques

La liste des pathologies associées relevées chez 16 patients du groupe lorazépam est la suivante :

- N°2 : nodule chaud thyroïdien
- N°3 : maladie respiratoire
- N°10, 82, 84 : antécédents allergiques
- N°15 : obésité légère
- N°18 : crâniopharyngiome opéré avec insuffisance thyroïdienne et diabète insipide séquellaires
- N°66 : insuffisance thyroïdienne compensée
- N°80 : thyroïdectomie
- N°22 : hypertension artérielle et affection cardiaque
- N°23 : maladie neuro-psychiatrique et migraine
- N°27 : psychasthénie
- N°61 : état limite
- N°45 : affection rhumatologique
- N°63 : grossesse de 3 mois
- N°73 : pathologie digestive.

3.2. Ecart au protocole :

Le premier écart au protocole concerne les erreurs d'inclusion : 17 patients au total dont 8 dans le groupe traité par l'association de S.I.P.F. de Passiflore/Aubépine/Mélisse et 9 inclus dans le groupe lorazépam.

Ces patients présentaient dès JO des critères d'exclusion tels que la présence de signes de dépression et les antécédents d'épisodes d'attaque de panique. Cependant ces symptômes étaient d'intensité très modérée, voire à la limite même des définitions de ces termes , aussi il n'a pas été jugé conséquent d'exclure ces malades.

Le deuxième écart au protocole concerne le non-respect de l'âge limite d'inclusion : il s'agit des patients :

- n° 16 (lorazépam) - 16 ans
- n° 85 (S.I.P.F.) - 17 ans
- n° 2 (lorazépam) - 70 ans
- n° 52 (lorazépam) - 76 ans
- n° 93 (lorazépam) - 70 ans.

Ils ont été malgré tout inclus en raison de leur excellent état général.

3.3. Sorties d'étude.

Sur 32 patients inclus dans le groupe traité par l'association de S.I.P.F. de Passiflore/Aubépine/Mélisse, 30 ont fini normalement l'étude à J21, 1 patiente a interrompu prématurément son traitement au 15° jour d'administration (la patiente N° 86 était partie en vacances en oubliant d'emporter le médicament). Le traitement du patient N°44 a été interrompu pour inefficacité avant le 21° jour.

Dans le groupe traité par lorazépam, 32 patients ont terminé l'essai , une seule patiente est sortie de l'étude avant le 21° jour : la patiente N°43 a eu son traitement modifié au 20° jour pour cause d'inefficacité ayant nécessité un ajustement thérapeutique.

4. ANALYSE DES RESULTATS

4.1. Concernant l'efficacité

4.1.1 Evaluation de l'efficacité par l'échelle d'Hamilton

L'échelle d'anxiété d'Hamilton comporte 14 items pour lesquels il est demandé une cotation graduée :

0 = absent,
1 = léger,
2 = moyen,
3 = fort,
4 = invalidant.

Les 14 items explorent l'humeur, les signes de tension, les peurs, l'insomnie, les fonctions intellectuelles cognitives, l'humeur dépressive, les signes somatiques généraux (musculaires, sensoriels et cardio-vasculaires, respiratoires, génito-urinaires, le système nerveux autonome) ainsi que le comportement lors de l'entretien.

Toutes les cotations sont résumées en une moyenne au premier jour d'inclusion et lors de chaque visite de contrôle.

A J0 les deux groupes sont parfaitement comparables ; l'analyse statistique de ce critère à J7, J14 et J21 ne permet pas de montrer une différence d'efficacité entre l'association des S.I.P.F. de Passiflore/Aubépine/Mélisse et le lorazépam.

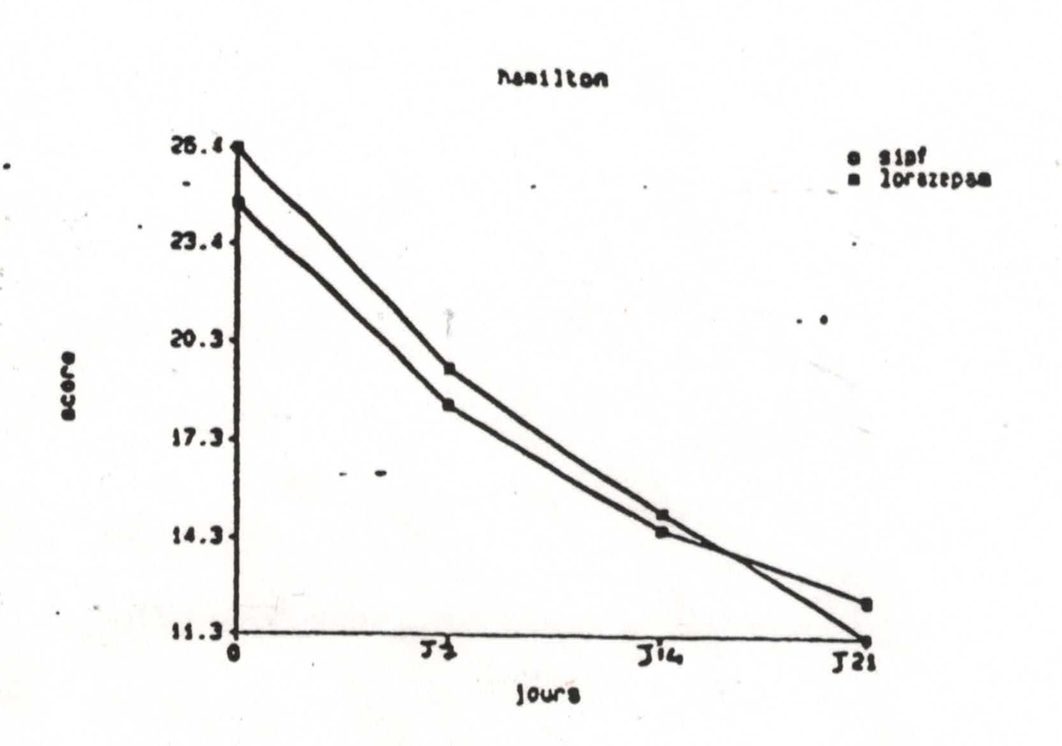
Si l'on analyse l'efficacité de chaque traitement en fonction du temps, l'on observe pour les deux groupes une amélioration significative des scores dès le 7° jour de traitement, cette amélioration se poursuit jusqu'au dernier jour d'administration ($p < 0,01$).

Echelle d'Hamilton

		RESULTATS				
		S.I.P.F.		lorazépam		Différence des moyennes entre les groupes à chaque période
Période	n=	moyenne des scores	n=	moyenne des scores		
J_0	32	24,66 ± 1,29	33	26,42 ± 1,24		N.S.
J_7	32	18,47 ± 1,53 (**)	33	19,58 ± 1,22 (**)		N.S.
J_{14}	31	14,65 ± 1,44 (**)	33	15,18 ± 1,19 (**)		N.S.
J_{21}	30	12,5 ± 1,49 (**)	33	11,36 ± 1,13 (**)		N.S.

N.S. = Non significatif

(**) La différence des moyennes des scores obtenus entre J_0-J_7, J_0-J_{14}, J_0-J_{21} est significative ($p<0,01$)



4.1.2. Evaluation de l'efficacité par l'échelle de ZUNG

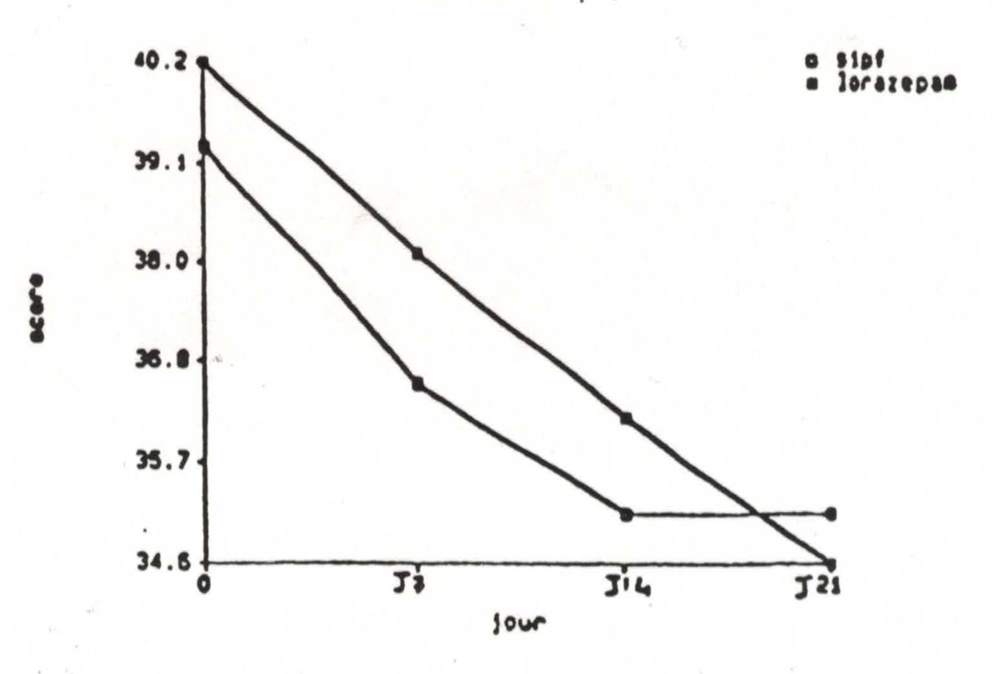
Lors de son inclusion et à chaque visite de contrôle, il est demandé aux patients de donner une auto-évaluation sur 20 items. La cotation porte sur la fréquence des signes et des sensations : "rarement", "quelques fois" , "assez souvent" , "presque tout le temps".
La comparaison statistique des moyennes des scores obtenus dès J0 montre que les deux groupes sont comparables dès le départ . Pour ce critère, l'efficacité de l'association de S.I.P.F. de Passiflore-Aubépine-Mélisse est égale à celle du lorazépam au cours du temps : l'amélioration des scores est significative dès le 14° jour de traitement et se prolonge jusqu'au 21° jour ($p < 0,01$).

Echelle de Zung

		RESULTATS			
		S.I.P.F.		lorazépam	Différence des moyennes entre les groupes à chaque période
Période	n=	moyenne des scores	n=	moyenne des scores	
J_0	32	39,31 ± 1,18	33	40,24 ± 0,79	N.S.
J_7	32	36,63 ± 1,21	33	38,1 ± 0,93	N.S.
J_{14}	31	35,23 ± 1,03 (**)	33	36,27 ± 0,85 (**)	N.S.
J_{21}	30	35,23 ± 0,97 (**)	33	34,67 ± 0,69 (**)	N.S.

N.S. = Non significatif

(**) : La différence des moyennes des scores obtenus entre J_0 et J_{14} et J_0 et J_{21} est significative dans chaque groupe ($p<0,01$).



4.1.3 Evaluation de l'efficacité sur le sommeil

4.1.3.1. Qualité du sommeil

A chaque visite de contrôle il est demandé au patient de marquer sur une échelle analogique visuelle sa réponse à la question " comment j'ai dormi ?". L'échelle comporte une extrémité cotée "0 = très mal" et une extrémité cotée "100 = très bien".

Les résultats obtenus montrent que les deux groupes sont comparables avant tout traitement et pour les visites J14 et J21. Mais à J7 l'association des S.I.P.F. de Passiflore/Aubépine/Mélisse est significativement plus active que le lorazépam ($p < 0,05$).

Si l'on analyse chaque groupe en fonction du temps, l'on constate que le sommeil s'améliore significativement dès le 7° jour d'administration. Cette amélioration de la qualité du sommeil persiste jusqu'à la fin de l'étude.

"J'ai dormi"

Très mal ———————————————— Très bien

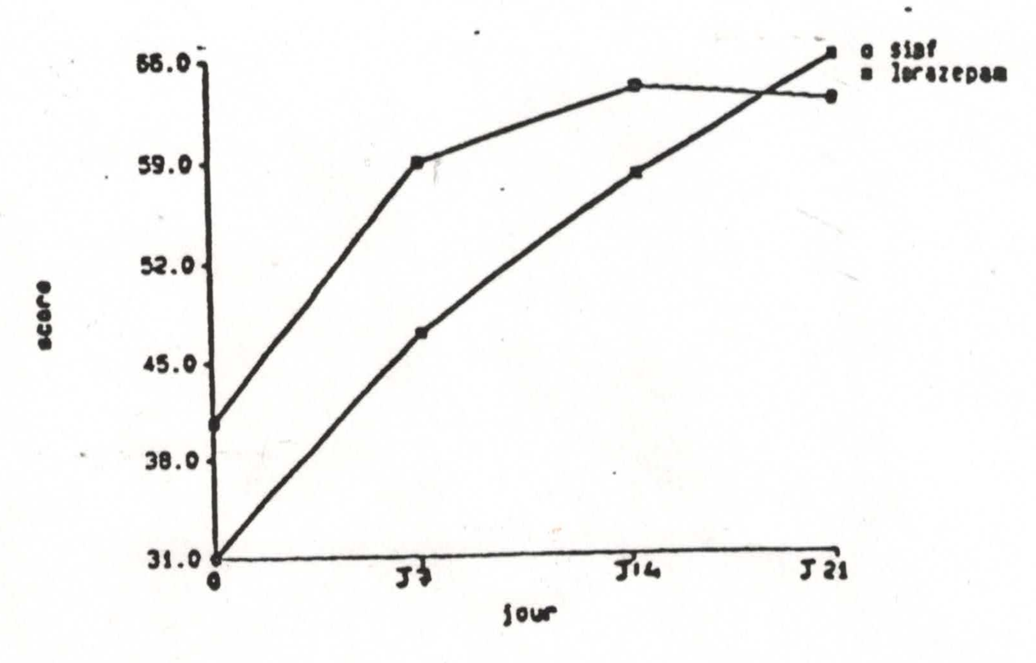
0 ———————————————— 100

	RESULTATS				
	S.I.P.F.		lorazépam		Différence des moyennes entre les groupes à chaque période
Période	n=	moyenne des scores	n=	moyenne des scores	
J_0	32	40,6 ± 4,03	33	31 ± 4,34	N.S.
J_7	32	59 ± 4,34 (*)(**)	33	47 ± 4,11 (*)(**)	p<0,05
J_{14}	31	64 ± 3,43 (**)	33	58 ± 4 (**)	N.S.
J_{21}	30	63 ± 4,51 (**)	33	66 ± 3,69 (**)	N.S.

N.S. : Non significatif

(*) Les S.I.P.F. sont significativement plus efficaces que le lorazépam en ce qui concerne l'amélioration de la qualité du sommeil à J_7 ($p<0,05$).

(**) La différence des scores entre J_0-J_7, J_0-J_{14}, J_0-J_{21} est significative à l'intérieur de chaque groupe ($p<0,01$).



4.1.3.2. Durée du sommeil

La durée du sommeil est recueillie d'après l'appréciation qu'en donne chaque patient à chacune des visites . On observe au départ 2 groupes homogènes pour ce critère ; cette comparabilité ne se modifie pas entre J0 et J21. Les deux traitements se révèlent aussi efficaces d'après ce critère et ce dès le 7° jour d'administration et tout au long du traitement.

"J'ai dormi"

Pas longtemps — Très longtemps

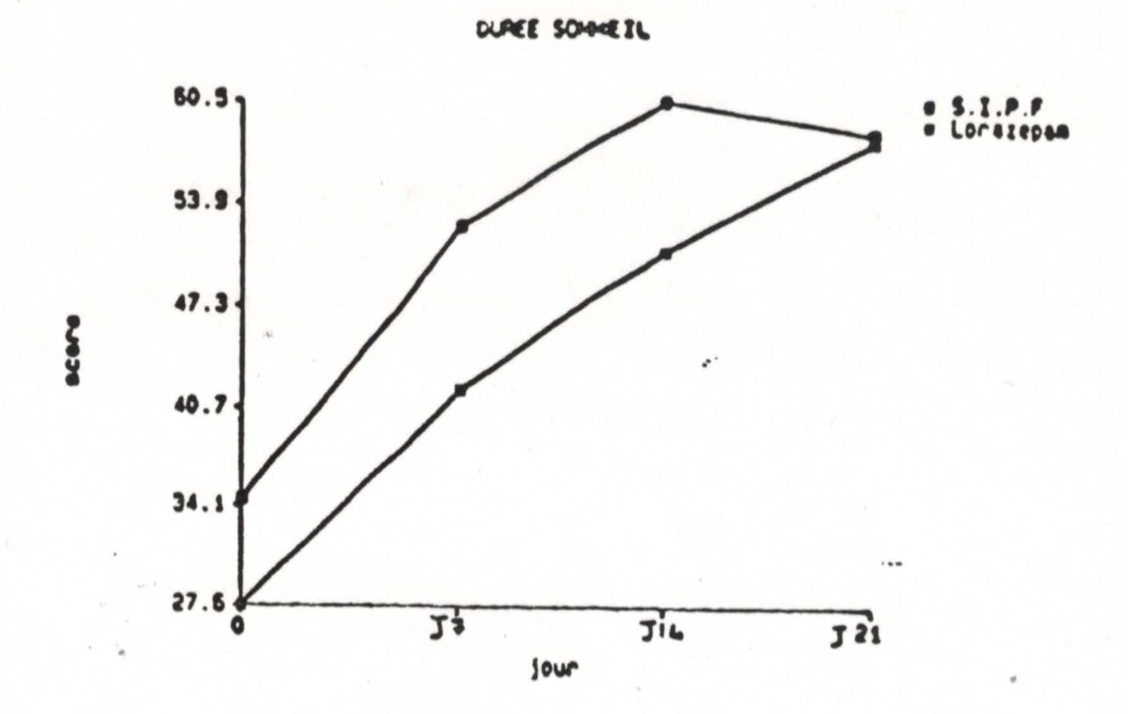
0 — 100

	RESULTATS				
	S.I.P.F.		lorazépam		Différence des moyennes entre les groupes à chaque période
Période	n=	moyenne des scores	n=	moyenne des scores	
J_0	32	34,6 ± 3,58	33	27,6 ± 3,77	N.S.
J_7	31	52,5 ± 4,24 (**)	33	42 ± 3,97 (**)	N.S.
J_{14}	31	60,5 ± 4,26 (**)	33	51 ± 3,82 (**)	N.S.
J_{21}	30	58,5 ± 4,20 (**)	33	58 ± 3,7 (**)	N.S.

N.S. : Non significatif

(**) La différence des moyennes entre J_0 et J_7, J_0 et J_{14}, J_0 et J_{21} est significative dans les deux groupes (p<0,01).

La courbe suivante objective l'amélioration du temps du sommeil.



4.1.3.3. Qualité du réveil

Les patients donnaient aussi une appréciation sur la qualité de leur réveil sur une échelle analogique visuelle (0 = parfaitement reposé, 100 = pas reposé du tout). On constate aussi pour ce critère une parfaite comparabilité des deux traitements depuis J0 jusqu'à J21 avec une activité significativement positive dès le 7° jour de traitement.

"Je me suis réveillé"

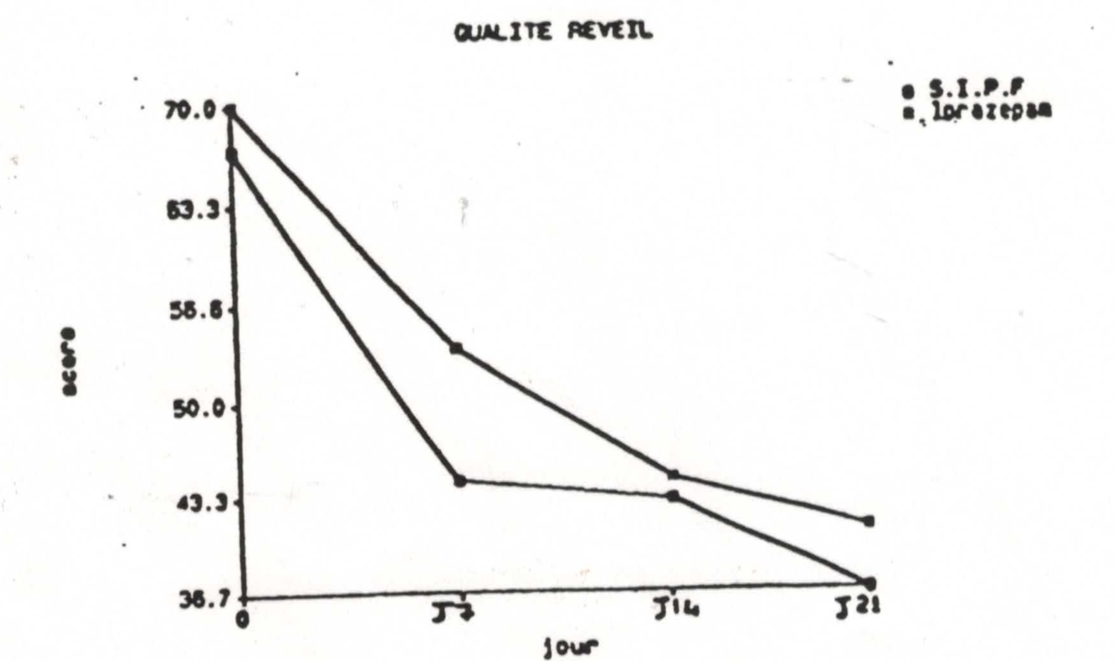
Parfaitement reposé — Pas reposé du tout

0 ———————————————— 100

		RESULTATS			
		S.I.P.F.	lorazépam		Différence des moyennes entre les groupes à chaque période
Période	n=	moyenne des scores	n=	moyenne des scores	
J_0	32	67,1 ± 3,81	33	70 ± 3,60	N.S.
J_7	32	44,44 ± 4,33 (**)	33	53,6 ± 3,82 (**)	N.S.
J_{14}	31	43 ± 4,51 (**)	33	44,49 ± 4,06 (**)	N.S.
J_{21}	30	36,7 ± 4,49 (**)	33	41 ± 3,78 (**)	N.S.

N.S. : Non significatif

(**) La différence des moyennes des scores entre J_0-J_7, J_0-J_{14} et J_0-J_{21} est significative dans chaque groupe (p<0,01).



4.1.3.4. Vigilance

Le critère appréciant l'action des traitements sur la vigilance est la sensation que le patient peut avoir au cours de la journée de sa "forme" physique et intellectuelle. Les réponses sont aussi recueillies à l'aide d'une échelle analogique (0 = je me sentais très clair, en forme, 100 = je me sentais dans les nuages). L'analyse des scores obtenus à chaque visite de contrôle montre une efficacité comparable des deux traitements depuis le premier jour d'inclusion J0 jusqu'au dernier jour d'administration. Les deux traitements se révèlent rapidement et significativement efficaces puisque les premières améliorations des scores se situent dès le 7° jour de contrôle. Pour ce critère encore, l'association de S.I.P.F. de Passiflore-Aubépine-Mélisse se révèle très efficace et comparable au produit témoin.

"Je me sentais"

Très clair, en forme — Dans les nuages

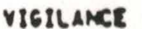
0 — 100

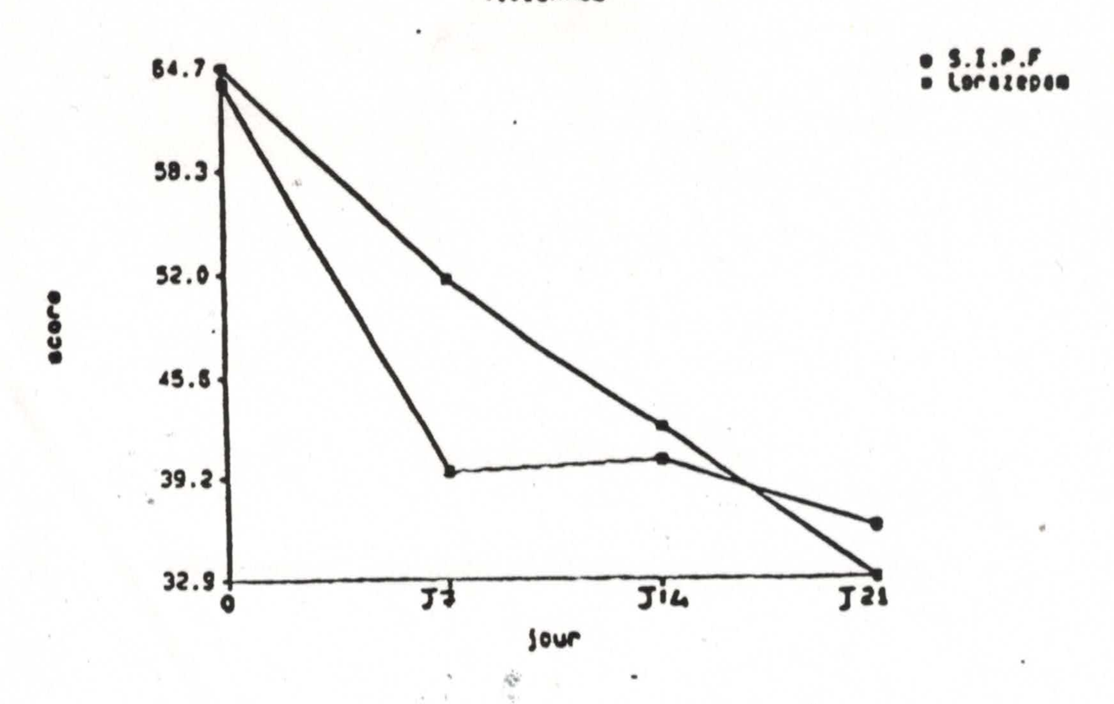
		RESULTATS				
		S.I.P.F.		lorazépam		Différence des moyennes entre les groupes à chaque période
Période	n=	moyenne des scores	n=	moyenne des scores		
J_0	32	63,8 ± 4,29	33	64,76 ± 3,3		N.S.
J_7	32	39,6 ± 4,37 (*)(**)	33	51,6 ± 3,67 (*)(**)		p<0,05
J_{14}	31	40,3 ± 3,86 (**)	33	42,4 ± 3,4 (**)		N.S.
J_{21}	30	36 ± 4,33 (**)	33	32,9 ± 3,46 (**)		N.S.

N.S. : Non significatif

(*) la moyenne des scores obtenus à J_7 dans le groupe S.I.P.F. est significativement meilleure que celle obtenue dans le groupe lorazépam ($p < 0,05$)

(**) la différence des moyennes des scores obtenus dans chaque groupe, entre J_0 et J_7, J_0 et J_{14}, J_0 et J_{21} est significative ($p < 0,01$)





En résumé, on peut conclure que l'association de S.I.P.F de Passiflore-Aubépine-Mélisse se révèle aussi efficace que le produit de référence choisi, sur 4 aspects principaux du sommeil et sur la vigilance. Cette action est rapide puisqu'elle est notable et significative dès le 7° jour de traitement. L'efficacité thérapeutique des traitements se prolonge jusqu'à la fin de l'étude.

4.1.4. Auto-évaluation de l'efficacité par le patient

A chaque visite le patient est invité à reporter sur une échelle analogique l'appréciation qu'il a de son propre état. L'échelle utilisée comporte à une extrémité la phrase "je me sens très détendu" (état coté 0), à l'autre extrémité la phrase "je me sens très anxieux, très inquiet" (état coté 100).

Les résultats obtenus à chaque visite de contrôle ne montrent pas de différence significative entre les populations comparées et de ce point de vue les S.I.P.F. ont une action comparable au lorazépam.

Je me sens très détendu ———————————— Je me sens très anxieux, très inquiet

0 ———————————————————————— 100

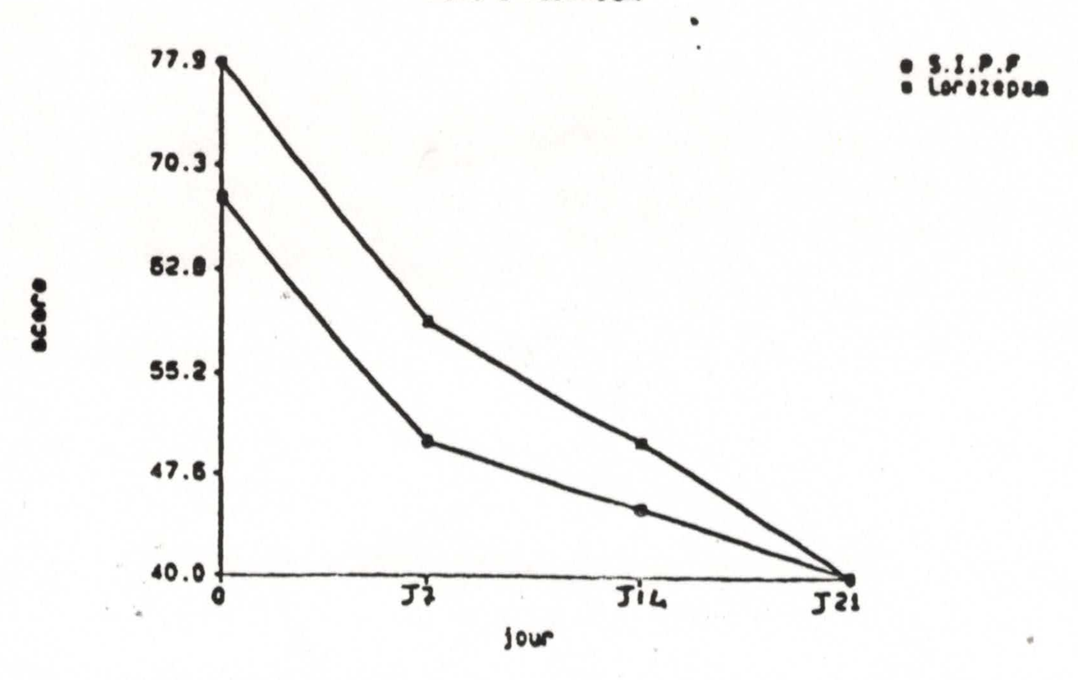
		RESULTATS			
		S.I.P.F.	lorazépam		Différence des moyennes entre les groupes à chaque période
Période	n=	moyenne des scores	n=	moyenne des scores	
J_0	32	68 ± 3,95	33	78 ± 2,77	N.S.
J_7	32	50 ± 4,17 (*)	33	59 ± 3,35 (*)	N.S.
J_{14}	31	45 ± 4,22 (**)	33	50 ± 3,79 (**)	N.S.
J_{21}	30	40 ± 4,92 (**)	32	40 ± 4,10 (**)	N.S.

N.S. : Non significatif

(*) La différence des moyennes entre J_0 et J_7 est significative ($p<0,05$) dans le sens de l'amélioration dans chaque groupe.

(**) La différence des moyennes entre J_0 et J_{14} (ou J_0 et J_{21}) est significative ($p<0,01$) dans chaque groupe.





4.2. Concernant la tolérance

4.2.1 Les effets secondaires cliniques

Globalement, on relève 22 effets indésirables chez 14 patients dans le groupe S.I.P.F. Les effets indésirables signalés sont essentiellement des symptômes digestifs à type de chaleur pour certains (N°64, 71, 86, 87), de brûlures pour d'autres (N° 86, 87), ainsi que des dyspepsies associées à une sensation d'écoeurement (N°71, 74, 78).

Un autre effet indésirable est rapporté , il s'agit de phénomène de somnolence diurne d'intensité généralement faible ou modérée, qui n'a pas justifié dans la plupart des cas de prescription de traitement correcteur (N°21, 41, 63, 88, 89).

Des symptômes plus particuliers ont été relevés comme "une sensation de tête vide pour la patiente N°24, ou une hypotension artérielle (patient N°44). Une patiente signale aussi des troubles à type de fourmillement, de chaleur dans la gorge au 7° jour ; tableau qui se complète par une constipation à partir du 14° jour (patiente N°83). Plus curieux on peut noter la plainte d'une patiente de 17 ans qui fait état d'impression de paralysie des bras après 3 jours d'administration du traitement, ce symptôme a spontanément régressé (patiente N°85).

Globalement, on relève 15 effets indésirables chez 12 patients dans le groupe lorazépam. Les phénomènes d'intolérance notés sont essentiellement des somnolences diurnes (N°23, 77, 80, 84, 88, 89) ; d'autres phénomènes plus secondaires sont : une sensation de sécheresse de la bouche (N°23), des vomissements (N° 43), une hypotension (N°65), des sensations d'euphorie à la 2° visite et des tremblements des extrémités à la 3° visite (N°82).

Tous ces effets indésirables sont détaillés dans les tableaux pages 22 à 24.

GROUPE S.I.P.F. PASSIFLORE-AUBEPINE-MELISSE

EFFETS SECONDAIRES

No patient	Visite	Nature	Intensité	Imputabilité au traitement	Conséquences
21	J_7	Somnolence	Faible	Probable	Pas de traitement correcteur
24	J_7	Sensation de vide dans la tête	Modérée	Aucune	Pas de traitement
41	J_{14}	Somnolence	Faible	Probable	Pas de traitement
44	J_7	Fatigue	Modérée	Probable	Traitement correcteur
	J_{14}	Anxiété	Sévère	Aucune	Pas de traitement
	J_{21}	Anxiété	Sévère	Aucune	Traitement correcteur
63	J_7 J_{14} J_{21}	Somnolence diurne	Faible à modérée	Aucune	Pas de traitement correcteur
64	J_7	Gastralgies	Faible	Probable	Pas de traitement correcteur
71	J_7	Bouffées de chaleur Dégoût	Modérée	Probable	Pas de traitement correcteur
	J_{14}	Dyspepsie	Faible	Probable	Pas de traitement correcteur
74	J_7 et J_{14}	Ecoeurement et dyspepsie	Modérée	Certaine	Pas de traitement correcteur
78	J_7, J_{14} et J_{21}	Dyspepsie et écoeurement	Faible à sévère en fin de de traitement	Certaine	Pas de traitement correcteur
83	J_7, J_{14} et J_{21}	Fourmillement des extrémités Constipation	Sévère Modérée	Certaine Certaine	} Pas de traitement correcteur

No patient	Visite	Nature	Intensité	Imputabilité au traitement	Conséquences
85	J_7	Sensation de paralysie des bras	Modérée	Certaine	Pas de traitement correcteur Disparition des symptômes à J14
86	J_7	Chaleur gastrique	Modérée	Certaine	Pas de traitement correcteur
87	J_7, J_{14}	Chaleur gastrique	Modérée	Probable	Pas de traitement correcteur
89	J_7, J_{14}	Effet sédatif	Faible	Certaine	Pas de traitement correcteur

LORAZEPAM - EFFETS SECONDAIRES

No patient	Visite	Nature	Intensité	Imputabilité au traitement	Conséquences
22	J_{14} J_{21}	Cauchemar	Modérée	Probable	Pas de traitement correcteur
23	J_7	Somnolence	Faible	Certaine	Pas de traitement
	J_{14}, J_{21}	Sécheresse buccale	Modérée	Certaine	Pas de traitement
43	J_7, J_{14}	Vomissements	Sévère	Aucune	Traitement correcteur
	J_{21}	Troubles digestifs	Faible	Aucune	Traitement correcteur
65	J_7, J_{14}	Hypotension	Faible	Probable	Pas de traitement
72	J_{21}	Somnolence	Modérée	Probable	Pas de traitement
77	J_7	Somnolence	?	?	?
80	J_7	Somnolence	Modérée	Probable	Traitement correcteur
84	J_7, J_{14}	Effet sédatif	Faible à modérée	Certaine	Pas de traitement
2	J_{14}, J_{21}	Somnolence diurne Sensations ébrieuses	} Modérée	} Probable	Pas de traitement à J14 Institution d'un traitement correcteur à J21
27	J_7	Amertume buccale	Faible	Probable	Pas de traitement
88	J_7, J_{14}	Effet sédatif	Faible	Certaine	Traitement correcteur à J21
89	J_7, J_{14}	Effet sédatif	Faible	Certaine	Pas de traitement correcteur

4.3. Appréciations et conclusions globales :

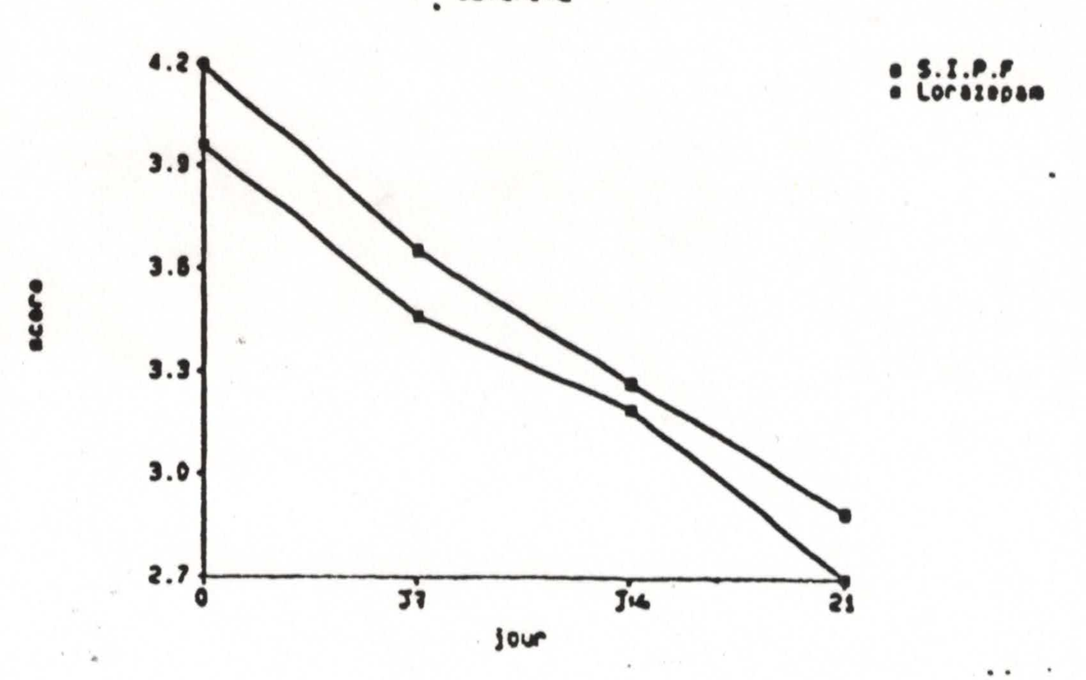
4.3.1. Appréciation clinique globale de la sévérité de la maladie :

Dès l'inclusion, il est demandé au médecin de donner une appréciation globale sur la sévérité de la maladie. Cette appréciation est recueillie à l'aide d'une échelle verticale graduée mais non chiffrée. A chaque échelon une appréciation écrite correspond à un degré de sévérité. La cotation chiffrée réalisée après l'examen clinique est la suivante : 1 = normal à 7 = "malade faisant partie des patients des plus atteints".
La comparaison à J0 des deux groupes montre une parfaite homogénéité des populations pour ce critère. L'amélioration des scores est remarquable et significative dès J7 ; elle se prolonge jusqu'à la fin du traitement pour les deux groupes qui se montrent tout à fait comparables à ce point de vue.

	RESULTATS				
		S.I.P.F.		lorazépam	Différence des moyennes entre les groupes à chaque période
Période	n=	moyenne des scores	n=	moyenne des scores	
J_0	31	4,26 ± 0,21	33	4,01 ± 0,17	N.S.
J_7	32	3,69 ± 0,18 (*)	33	3,49 ± 0,16 (*)	N.S.
J_{14}	31	3,29 ± 0,19 (**)	33	3,21 ± 0,14 (**)	N.S.
J_{21}	30	2,9 ± 0,25 (**)	33	2,70 ± 0,15 (**)	N.S.

N.S. : Non significatif
(*) La différence des moyennes entre J_0 et J_7 est significative dans chaque groupe de traitement ($p<0,05$).
(**) La différence des moyennes entre J_0 et J_{14}, ainsi qu'entre J_0 et J_{21} est significative dans chaque groupe de traitement ($p<0,01$).

Cotation :
1 = normal
2 = atteinte psychique limite
3 = faiblement atteint
4 = moyennement atteint
5 = atteint d'une façon marquée
6 = sévèrement atteint
7 = parmi les patients les plus atteints



4.3.2. Amélioration clinique globale :

A chaque visite de contrôle, le médecin était invité à donner une appréciation globale de l'amélioration clinique de son patient. Le recueil de cette information est aussi réalisé à l'aide d'une échelle verticale graduée mais non chiffrée et qui comporte 8 items : 1 = très amélioré à 7 = "très aggravé". (0 = non évalué)

La comparaison des moyennes des scores obtenus à chacune des visites de contrôle ne permet pas d'obtenir de différence significative entre les deux populations.

Si on analyse l'évolution des scores de chaque groupe isolément et au cours du temps, on observe que l'amélioration clinique des patients du groupe S.I.P.F. atteint dès J_7 un plateau : les patients sont globalement "Bien" améliorés jusqu'à la fin de l'étude.

Les malades du groupe lorazépam sont en moyenne "faiblement" améliorés à J_7, mais ce critère évolue positivement et significativement entre J_7 et J_{21} pour atteindre un score proche de 2 et l'état clinique est dit "Bien" amélioré.

Appréciation globale de l'amélioration clinique

	RESULTATS				
	S.I.P.F.		lorazépam		Différence des moyennes entre les groupes à chaque période
Période	n=	moyenne des scores	n=	moyenne des scores	
J_7	32	2,56 ± 0,17	33	2,80 ± 0,14	N.S.
J_{14}	30	2,27 ± 0,18	33	2,54 ± 0,16	N.S.
J_{21}	30	2,4 ± 0,27	33	2,18 ± 0,18 (*)	N.S.

N.S. : Non significatif

(*) La différence des moyennes entre J_7 et J_{21} est significative dans ce groupe ($p<0,05$).

1 = très amélioré
2 = bien amélioré
3 = faiblement amélioré
4 = pas de changement
5 = légèrement aggravé
6 = bien aggravé
7 = très aggravé

4.3.3. Conclusion globale ou index thérapeutique

En conclusion à chaque visite de contrôle, le médecin avait à évaluer simultanément l'effet thérapeutique et les effets secondaires sur une grille à double entrée. Une seule réponse était demandée par période. Le résultat de cette évaluation montre à chaque période une très bonne comparabilité des deux groupes étudiés. Si l'efficacité thérapeutique est jugée bonne à J7 et persiste jusqu'à J21, les effets secondaires, eux, diminuent en intensité au cours du temps comme l'objective l'évolution des moyennes de l'index thérapeutique qui passent ainsi de 7,53 à J7 à 6,27 à J21 pour les S.I.P.F. Passiflore/Aubépine/Mélisse et de 8,24 à J7 à 6,15 à J21 pour le Lorazépam.

INDEX THERAPEUTIQUE

EFFETS SECONDAIRES / EFFETS THERAPEUTIQUES	NULS	PEU SENSIBLES (n'affectant pas vraiment l'état du patient)	SENSIBLES (affectant l'état du patient)	TRES SENSIBLES (dépassent les effets thérapeutiques)
TRES BON Amélioration certaine Rémission complète ou presque complète de tous les symptômes	1	2	3	4
BON Amélioration nette Rémission partielle des symptômes	5	J21← ——— J21← ——— 6	——— LORAZEPAM ——— ——— SIPF ——— 7	——— J7 ——— J7 8
FAIBLE Amélioration faible	9	10	11	12
NUL Etat inchangé ou aggravé	13	14	15	16

		RESULTATS				
		S.I.P.F.	lorazépam			Différence des moyennes entre les groupes à chaque période
Période	n=	moyenne des scores	n=	moyenne des scores		
J_7	32	7,53 ± 0,68	33	8,24 ± 0,5	N.S.	
J_{14}	31	6,93 ± 0,81	33	7,24 ± 0,60	N.S.	
J_{21}	30	6,27 ± 0,92	33	6,15 ± 0,74	N.S.	

N.S. : Non significatif